

令和 4 年 4 月 29 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15529

研究課題名(和文)ポリロタキサン構造に基づく刺激増幅機構を利用した高感度酸素活性種センサの創生

研究課題名(英文)Preparation of high-sensitive sensors toward reactive oxygen species utilizing signal amplification based on the structure of a polyrotaxane

研究代表者

千葉 湧介 (Chiba, Yusuke)

筑波大学・数理物質系・助教

研究者番号：10823718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：蛍光センサは、細胞中の化学種の分布を調べるためのツールとして有用である。酸素活性種は生体のシグナル伝達に大きな役割を果たしているが、その反応性が高く存在量が少ないため酸素活性種のための高感度センサの開発が望まれる。本研究では、環状分子と軸分子からなるポリロタキサンを用いることでターゲットとなる化学種の刺激を増幅可能な蛍光センサを開発できると着想した。本研究では試験的に[2]-ロタキサンを合成し、フッ素アニオンとの反応を実施することで、ロタキサンの蛍光センサとしての有効性を検証した。その結果、フッ素アニオンの添加によってロタキサン構造の分解に基づく蛍光増強が観測され、本構造の有効性が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の蛍光センサはターゲット化学種と蛍光センサとの1:1反応を用いるため感度には限界がある。本研究では、ターゲット化学種1分子から複数の蛍光センサの蛍光がONとなりうるポリロタキサンを提案し、その基本骨格となる[2]-ロタキサンに関して蛍光センシング能を検討したところ、ロタキサン構造の分解による蛍光増強を確認した。この結果はポリロタキサン構造を用いることで、ターゲット化学種1分子の刺激を増幅可能な高感度センサへの展開が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Fluorescence sensors are useful to analyze distribution of chemical species in living cells. Reactive oxygen species make important rolls in signal transduction. Due to the high reactivity and small abundance in living cells, the development of high-sensitive sensor for reactive oxygen species has been required. We envisaged that polyrotaxanes are effective to prepare high-sensitive fluorescence sensors utilizing signal amplification based on the characteristic structure comprised of rings and an axle. In this work, We successfully synthesized a novel [2]-rotaxane, and investigated its fluorescence sensing ability toward a fluoride anion. It has been confirmed that the fluorescence intensity intensively increased upon addition of a fluoride anion to the [2]-rotaxane. The structure of the [2]-rotaxane is therefore effective to prepare high-sensitive fluorescence sensors.

研究分野：超分子化学

キーワード：ロタキサン 蛍光センサ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

特定の化学種と反応することで発光する蛍光センサはバイオイメージングのツールとして有用である。現在、シグナル伝達に大きな影響を及ぼすと考えられる酸素活性種のセンシングは注目されている。しかし、それら化学種は存在量が少なく、短寿命であることから検知することが難しい。以上の理由から酸素活性種を高感度にセンシング可能な蛍光センサの開発が求められている。

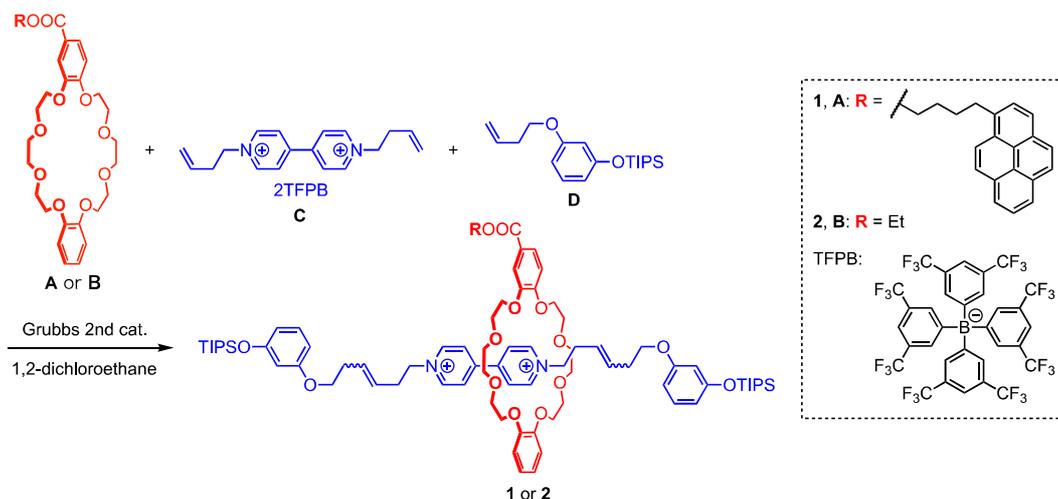
2. 研究の目的

従来の蛍光センシングでは、ターゲットの化学種と蛍光センサ分子との 1 : 1 反応を用いた手法が取られていた。一方、ターゲット化学種一分子との反応によって複数の蛍光分子の発光がオンとなる分子システムを構築することができれば、さらなる高感度センサを実現できるのではないかと着想した。本研究では、刺激増幅型のセンシング様式を組み込んだ、ポリロタキサン構造をもつ蛍光センサの開発を目的とした。

3. 研究の方法

本研究では以下に示す [2]-ロタキサン **1** を新たに設計した (スキーム 1)。環状分子として、可視領域に蛍光を示すピレン部位を導入したジベンゾ-24-クラウン-8 誘導体 **A** を設計した。軸分子としてピレンの蛍光を光誘起電子移動によって消光することが知られるピオロゲン部位 **C** を設計した。また、ピオロゲンのカウンターアニオンには溶解性向上とクラウンエーテルとの錯形成を目的として TFPB を選択した。また、ストッパー部位には、試験的にフッ素アニオンとの反応点となる嵩高いケイ素置換基をもつ分子 **D** を設計した。さらに、様々な蛍光分子を導入することを目的としてエステル部位をもつ [2]-ロタキサン **2** も設計した。本研究では、これらロタキサンの合成法を確立し、ロタキサンのフッ素アニオンに対する蛍光センシング能を検討した。

スキーム 1 [2]-ロタキサン **1, 2** の合成法



4. 研究成果

(1) [2]-ロタキサンの合成

[2]-ロタキサンの合成検討の結果、1,2-ジクロロエタン中、第 2 世代 Grubbs 触媒を用いたメタセシス反応を行うことで、[2]-ロタキサン **1, 2** を合成することに成功した。ロタキサンが合成できたことは NMR ならびに ESI-MS 測定によって確認した。ROESY スペクトルからクラウンエーテル部位のメチレン水素と軸分子のメチレン水素との間に ROE 相関が観測され、環状分子が軸分子に貫通していることが支持された。ジベンゾ-24-クラウン-8 とピオロゲンは溶液ならびに結晶中において 2:1 錯体を形成することが知られているが、環状分子とピオロゲンが 2:1 の [3]-ロタキサンの生成は確認できなかった。また、本ロタキサンは重アセトンや重 DMSO 中において安定であり、室温では環状分子の脱離は観測されず安定であった。

ロタキサン合成に用いる溶媒の検討を行ったところ、トルエンを混合することで収率はわずかに向上し、ニトロメタンを用いた場合には [2]-ロタキサンは全く生成しなかった。先行研究において、ピオロゲンとクラウンエーテルは静電相互作用によってホスト-ゲスト錯体を形成することが支持されており、本ロタキサン合成においてはホスト-ゲスト錯体の形成に有効な非極性溶媒を選択することが重要であると考えられる。

本ロタキサンに含まれる二重結合はシス体とトランス体の混合物であることが¹H NMR スペクトルから確認された。そこで、単一化合物に変換することを目的として、水添による還元や金属触媒を用いた二重結合の異性化反応を検討した。水添に関しては、ピオロゲン誘導体 C の場合 Pd/C と H₂ を用いることで還元反応が進行することは確認できたが、[2]-ロタキサンの場合は種々の触媒・溶媒検討を行ったものの反応の進行は確認できなかった。また、二重結合の異性化検討に関しても反応の進行は確認できなかった。先行研究において、ロタキサンの軸分子は環状分子による立体保護によって反応性が著しく低下することが提唱されており、本[2]-ロタキサンの場合も同様に環状分子によって内部オレフィンの反応性が低下していると考えられる。

(2) [2]-ロタキサン 1 のフッ素アニオンに対する蛍光センシング能

[2]-ロタキサン 1 を用いたフッ素アニオンに対する蛍光センシング能の検討を行った。溶媒には A と B が擬ロタキサン構造を形成しない高極性のジメチルスルホキシドを選択した。蛍光スペクトル(下図)から、[2]-ロタキサンはピレン由来の蛍光を示し、その強度は同じ濃度の 1-ピレンブタノールと比較して 14%であった。このことから、ピオロゲン部位が消光部位として有効に働いていることがわかった。次に、[2]-ロタキサン 1 に対してフッ素アニオンの添加したところ、混合後 10 分程度で蛍光強度は 1-ピレンブタノールと同等となり、その蛍光強度の変化は視覚的にも確認できた。また、[2]-ロタキサン 1 にフッ素アニオンを加える前後を NMR 測定により分析したところ、フッ素アニオンの添加によってフリーの環状分子由来のシグナルが観測された。以上をまとめると、本[2]-ロタキサン 1 のフッ素アニオンに対する蛍光センシングメカニズムは次のように考えられる。[2]-ロタキサン 1 では、ピレン部位とピオロゲン部位が近接しているために、ピレンからピオロゲンへの光誘起電子移動によって消光される。一方、フッ素アニオンが添加されると、ストッパー部位となるケイ素官能基が脱離することで環状分子が軸分子から外れる。その結果、ピレン部位とピオロゲンの距離が大きくなることで消光過程が抑制されピレン由来の発光が観測されるようになると考えられる。

以上のように、本研究では新規[2]-ロタキサンがフッ素アニオンに対する蛍光センサとして有効に働くことが明らかとなった。本結果は、ポリロタキサン構造を利用することで、高感度蛍光センシングを実現できる可能性を示唆するものである。

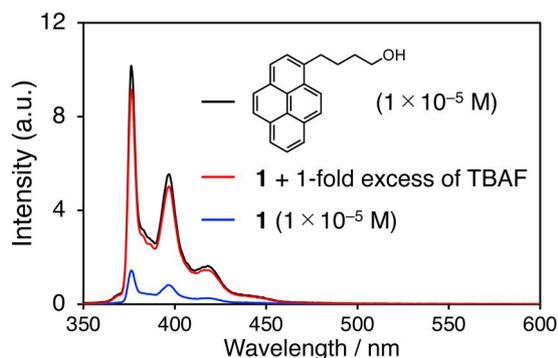
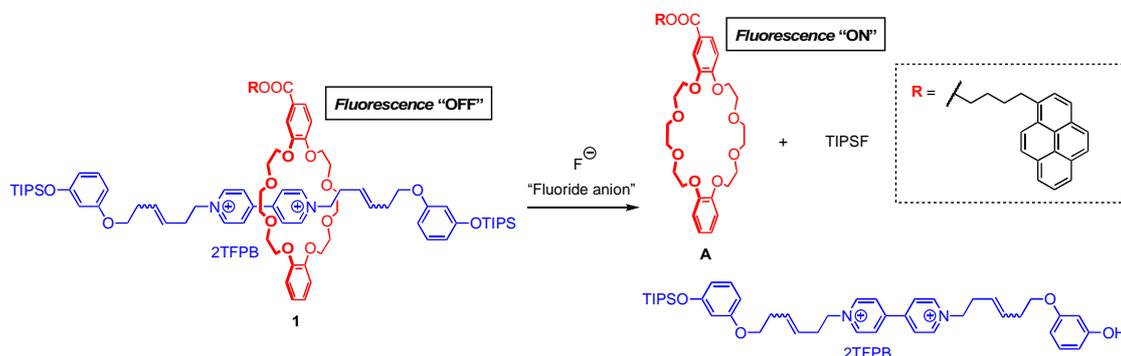


図 蛍光スペクトル：[2]-ロタキサンに対するフッ素アニオンの添加実験（溶媒：DMSO、 $\lambda_{ex}=318$ nm）

スキーム 2 [2]-ロタキサンを用いたフッ素アニオンの蛍光センシングメカニズム



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nabeshima Tatsuya, Chiba Yusuke, Nakamura Takashi, Matsuoka Ryota	4. 巻 31
2. 論文標題 Synthesis and Functions of Oligomeric and Multidentate Dipyrin Derivatives and their Complexes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1663 ~ 1680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707155	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chiba Yusuke, Oka Yuki, Masai Hiroshi, Matsuda Wakana, Fujihara Tetsuaki, Tsuji Yasushi, Terao Jun	4. 巻 55
2. 論文標題 Two-step template method for synthesis of axis-length-controlled porphyrin-containing hollow structures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 6755 ~ 6758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc02866h	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sumiyoshi Akinobu, Chiba Yusuke, Matsuoka Ryota, Noda Takumu, Nabeshima Tatsuya	4. 巻 48
2. 論文標題 Efficient Luminescent Properties and Cation Recognition Ability of Heavy Group 13 Element Complexes of N2O2- and N2O4-Type Dipyrins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dalton Transactions	6. 最初と最後の頁 13169 ~ 13175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9DT02403D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sawada Kei, Tanaka Takahisa, Yokoyama Takamune, Yamachi Ryosuke, Oka Yuki, Masai Hiroshi, Chiba Yusuke, Terao Jun, Uchida Ken	4. 巻 59
2. 論文標題 Co-porphyrin functionalized CVD graphene ammonia sensor with high selectivity to disturbing gases: hydrogen and humidity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SGGG09-01 ~ 06
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/ab6b80	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayamizu Kikuko, Chiba Yusuke, Haishi Tomoyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Dynamic ionic radius of alkali metal ions in aqueous solution: a pulsed-field gradient NMR study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 20252 ~ 20257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1RA02301B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 芹澤, 航平; 千葉, 湧介; 鍋島, 達弥
2. 発表標題 ホウ素と白金を有する環状ジピリンヘテロ六核錯体の合成とゲスト認識能
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千葉, 湧介; 藤井, 広輝; 鍋島, 達弥
2. 発表標題 ピリジルウレア部位をもつ三脚型トリスピリジン鉄(II)錯体の配位結合による自己集積化
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芹澤, 航平; 千葉, 湧介; 鍋島, 達弥
2. 発表標題 ホウ素と白金を有する環状ジピリンヘテロ六核錯体の合成と機能
3. 学会等名 第47回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金, 哲輝;千葉, 湧介;鍋島, 達弥
2. 発表標題 三脚型トリスピリジン-Fe(II)錯体のカウンターアニオンによる fac/mer 異性化の制御
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芹澤, 航平;千葉, 湧介;鍋島, 達弥
2. 発表標題 2,2'-スピリジンをスパーサーにもつ環状BODIPYの錯形性能と機能
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 住吉 昭信、松岡 亮太、千葉 湧介、鍋島 達弥
2. 発表標題 発光性N2O4型ジピリン-インジウムおよびガリウム錯体の合成とイオン認識
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石原 拓磨、松岡 亮太、千葉 湧介、鍋島 達弥
2. 発表標題 複数のスピリジンを集積させたキラル三重らせん超分子の合成
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芹澤 航平、千葉 湧介、松岡 亮太、鍋島 達弥
2. 発表標題 2,2'-ピビリジンをスペーサーに持つ新規環状ジピリン多量体の合成
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akinobu Sumiyoshi、Yusuke Chiba、Ryota Matsuoka、Tatsuya Nabeshima
2. 発表標題 Synthesis and Functions of Indium Complexes of N2O4-type Dipyrrins
3. 学会等名 18th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-18)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 住吉 昭信、松岡 亮太、千葉 湧介、鍋島 達弥
2. 発表標題 発光性N2O4型ジピリン-インジウムおよびガリウム錯体の合成とイオン認識
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増本 正輝、千葉 湧介、松岡 亮太、鍋島 達弥
2. 発表標題 m-フェニレンをスペーサーとする環状ジピリン多量体の合成と錯化挙動
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芹澤航平、千葉 湧介、松岡亮太
2. 発表標題 2,2'-ビビリジンをスパーサーに持つ新規環状ジピリン多量体の合成
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芹澤航平、千葉 湧介、松岡亮太
2. 発表標題 2,2'-ビビリジンをスパーサーに持つ新規環状ジピリン多量体の合成
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芹澤航平、千葉 湧介、松岡亮太
2. 発表標題 2,2'-ビビリジンをスパーサーに持つ新規環状ジピリン多量体の合成
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芹澤 航平、千葉 湧介、鍋島 達弥
2. 発表標題 含2,2'-ビビリジン環状ジピリン多量体とそのBODIPY誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芹澤 航平、千葉 湧介、松岡 亮太、鍋島 達弥
2. 発表標題 2,2'-ピビリジンをスペーサーとする新規大環状ジピリン多量体の合成
3. 学会等名 CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増本 正輝、千葉 湧介、松岡 亮太、鍋島 達弥
2. 発表標題 m-フェニレンスペーサーをもつ大環状ジピリンオリゴマーの合成と錯化挙動
3. 学会等名 CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 住吉昭信、松岡 亮太、千葉 湧介、鍋島 達弥
2. 発表標題 N2O4型ジピリン-インジウムおよびガリウム蛍光錯体の合成とイオン認識
3. 学会等名 CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石原 拓磨、松岡 亮太、千葉 湧介、鍋島 達弥
2. 発表標題 ピビリジンスペーサーを有するキラル三重らせん超分子の合成
3. 学会等名 CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石原 拓磨、千葉 湧介、鍋島 達弥
2. 発表標題 シッフ塩基形成を利用した三重らせん錯体の自己集積挙動
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芹澤 航平、千葉 湧介、鍋島 達弥
2. 発表標題 2,2'-ビビリジンをスパーサーにもつ環状ジピリン多量体およびそのBODIPY誘導体の合成
3. 学会等名 第46回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 住吉 昭信、千葉 湧介、松岡 亮太、鍋島 達弥
2. 発表標題 N2O4型ジピリンインジウム錯体によるアルカリ土類金属イオン認識
3. 学会等名 第17回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------